

CD146 soluble qui témoigne d'une dysfonction endothéliale globale sans anomalie des jonctions intercellulaires. Elle s'accompagne d'une augmentation des phospholipides anioniques dans le plasma qui reflète une réponse cellulaire apoptotique (426 ± 59 versus 219 ± 23 nM équivalents phosphatidylsérine). La concentration en thrombine active mesurée par thrombinographie in vitro dans le plasma et l'activité de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire des souris ne sont pas modifiées par rapport aux souris CT dans les conditions de base. En présence du système anticoagulant de la protéine C activée, la génération de thrombine est significativement plus faible chez les souris MR-EC ($p = 0,018$). Les modifications portent sur la vitesse de génération explosive de thrombine ($p = 0,043$) et la concentration maximale en thrombine ($p = 0,024$). Ces résultats suggèrent une anomalie de la fonction endothéliale chez les souris MR-EC et un rôle du MR sur le système anticoagulant de la protéine C activée en rapport avec la réponse apoptotique.

K009

ALDOSTERONE PLAYS A ROLE IN TISSUE REPAIR BY ENHANCING MMP-9 ACTIVITY IN IMMUNE CELLS

M. BOUMENIR¹, C. WALCZAK¹, D. HANRIOT¹, A. GILET¹, G. POITEVIN¹, S. THORNTON¹, P. LACOLLEY¹, A. ROPARS¹

¹ U961 Inserm, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Background and aim — Immune cells are involved in tissue repair by their capacity to infiltrate, to degrade the extracellular matrix and to promote cell proliferation. These immune cells express mineralocorticoid receptors. The aim of this study was to investigate whether aldosterone (Aldo) was able to regulate MMP-9 production of immune cells. In fact, MMP-9 is tightly correlated with extracellular matrix degradation and this step is a preliminary and essential process for tissue repair so that endothelial and vascular muscle cell proliferation can take place.

Methods — HL-60 (progranulocytic) and THP-1 (promonocytic) cell lines and human blood neutrophils and monocytes were incubated for different times with Aldo (10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹M). Cell supernatants were collected and pro-MMP-9 and MMP-9 excretion were analysed by zymography and ELISA. MMP-9 mRNA expression was analysed by RT-PCRq.

Results — All four cell types increased their pro-MMP-9 and MMP-9 production in response to Aldo. In neutrophil cells type (HL-60 and blood neutrophils) MMP-9 mRNA production was increased 30mn after Aldo addition and two peaks were observed, at 1h30 and at 6 hours, whatever the Aldo concentration. With monocyte cell types (THP-1 and blood monocytes) this MMP-9 mRNA increase was maximal at 3 hours. Zymography and ELISA showed increased excretion of pro-MMP-9 and MMP-9 proteins 24 hours after hormone incubation for all four cell types. Western-blotting performed with HL-60 and THP-1 cells showed that ERK1/2 and p38 pathways were stimulated by Aldo. Transduction signal inhibitors of these proteins and of PI3kinase decreased this immune cell activation by Aldo.

Conclusion — We have demonstrated that Aldo is able to up-regulate pro-MMP-9 and MMP-9 production in immune cells such as neutrophils and monocytes. This phenomenon appears to be PI3K, ERK1/2 and p38 dependent. As these cells play an important role in tissue repair notably by their capacity to degrade extracellular matrix in order to favour cell proliferation and tissue building, it appears that Aldo could be important in this process.

K010

L'ŒSTROGÈNE A UN RÔLE MAJEUR DANS LE REMODELAGE DES ARTÈRES DE RÉSISTANCE EN RÉPONSE À UNE AUGMENTATION CHRONIQUE DE DÉBIT SANGUIN

K. TARHOUNI¹, A.-L. GUIHOT¹, D. HENRION¹

¹ Faculté de Médecine d'Angers, Angers, France

L'œstrogène, en plus de son rôle dans le développement sexuel et la reproduction, est impliqué dans le fonctionnement du système cardiovasculaire et plus particulièrement de l'endothélium vasculaire. Ce dernier joue un rôle clé dans l'adaptation des artères, ou remodelage, en réponse à des variations chroniques de débit sanguin.

Objectif — Le but de notre étude a été de déterminer le rôle de l'œstrogène via son interaction avec la NO-synthase endothéliale (eNOS) dans ce remodelage artériel. Nous avons émis l'hypothèse que l'œstrogène jouerait un rôle primordial dans ce remodelage en raison cette interaction et de ses effets trophiques.

Méthodes et Résultats — Des artères mésentériques sont alternativement ligaturées in vivo afin d'obtenir des vaisseaux à débit chronique élevé (Haut flux : HF) ou à débit chronique abaissé (Bas flux : BF). Elles sont comparées aux artères localisée à distance (Normal flux : NF). Ces ligatures ont été effectuées sur des rates âgées de 11 semaines : rates contrôles (CTR), rates ovariectomisées (OVX), et rates ovariectomisées et traitées au 17 β -œstradiol (20 μ g/kg/j). Les artères sont prélevées après 15 jours et étudiées in vitro par artériographie. Chez les rates contrôles le diamètre des artères HF augmente significativement alors qu'il diminue dans les artères BF par rapport aux vaisseaux NF (à 100mmHg : 480 ± 10 , 246 ± 10 et $400 \pm 10 \mu$ m respectivement, $n = 8$ par groupe). Chez les rates OVX, nous avons observé une perte de remodelage de l'artère HF ($380 \pm 10 \mu$ m). Cette perte a été restaurée par un traitement au 17 β -œstradiol. Le remodelage des artères BF n'est pas modifié ni par l'ovariectomie ni par le 17-œstradiol.

Conclusion — L'œstrogène joue un rôle majeur dans le remodelage des artères de résistance induit par une augmentations chronique de débit sanguin.

K011

EFFET D'UN GAIN DE FONCTION DU RÉCEPTEUR AT1A SUR LA RÉGULATION CARDIOVASCULAIRE DES SOURIS MUTÉES

K. PALMA RIGO¹, V. BAUDRIE¹, D. LAUDE¹, C. PETREL¹, E. CLAUSER¹, J.-L. ELGHOZI¹

¹ Inserm U872 et U970, Paris, France

Cette étude est réalisée chez des souris knock-in qui expriment un gain de fonction du récepteur AT1A de l'angiotensine II (AngII). Des résultats préliminaires ont montré que ces animaux mutants (AT1AMUT) avaient une élévation modérée et permanente de la pression artérielle (PA) (+ 20mmHg) associée à une prolongation des effets presseurs de l'AngII (Billet et al. J Clin Invest 2007, 117 : 1914-1925).

L'objectif de ce travail est de caractériser au plan fonctionnel cardio-vasculaire les souris mutées.

La PA est mesurée en continu par télémetrie durant 48 heures chez 5 mâles sauvages (AT1AWT) et 5 mâles mutés. L'intervalle entre deux battements cardiaques (intervalle pulsé, IP) est converti en